

Aus dem Institut für Arbeits- und Sozial-Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. H.Valentin)

Spätfolgen extremer Lebensverhältnisse

Prüfung der Nebennierenrindenfunktion
durch Bestimmung der 17-Ketosteroid-Ausscheidung Im ACTH-Test

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Siegfried Schreiber
aus
Freiburg i. Br.

Gedruckt mit der Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. A. Kröncke

Referent: Priv.-Doz. Dr. G. Lehnert

Correferent: Prof. Dr. H. Valentin

Tag der mündlichen Prüfung: 4.2.1969

Inhaltsübersicht

	Seite
1.0 Einleitung	1
2.0 Physiologische Grundlagen	2
2.1 Der adrenocorticale Regelkreis	2
2.2 Angriffspunkt und Wirkung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH)	3
2.3 Herkunft und Ausscheidung der 17-Ketosteroide	4
3.0 Methodik	6
3.1 Auswahl der Probanden	6
3.2 Untersuchungsgang	6
3.3 Bestimmung der 17-Ketosteroide im Harn	7
3.31 Prinzip der Methode	7
3.32 Reagenzien	7
3.33 Chemischer Analysengang	8
3.34 Gas-chromatographische Trennung der 17-Ketosteroide	9
3.35 Auswertung der Gas-Chromatogramme und Berechnung der täglichen Hormonausscheidung	10
3.4 Statistische Auswertung	10
4.0 Ergebnisse	12
5.0 Diskussion	21
6.0 Zusammenfassung	31
7.0 Anhang	32
8.0 Literaturverzeichnis	36

1.0 Einleitung

Unter extremen Lebensverhältnissen verstehen SCHENCK und SCHEID (1965) "parabiologische Lebenssituationen von längerer Dauer mit weitgehendem Fehlen der zum Leben notwendigen Voraussetzungen und Bedürfnisse bei höchstgradiger körperlicher und psychischer Belastung der existentiellen Funktionen". Derartige Einflüsse dürften bei einer mehrjährigen östlichen Kriegsgefangenschaft vorgelegen haben. Infolge einer dabei individuell verschieden weitgehenden Dissoziation und Überforderung wichtiger Organfunktionen gerieten die Betroffenen an die Grenze ihres Leistungsvermögens (BELLENDORF, 1968). Daß diese dauernden Maximalbelastungen im akuten Stadium sowohl an der Hypophyse als auch an der Nebennierenrinde Schäden setzen können, verifizierte UEHLINGER (1948, 1955) autopsisch bei Extrembelasteten. Darüberhinaus fand er auch an anderen Drüsen mit innerer Sekretion destruktive Veränderungen. Es liegt nahe, hierfür in erster Linie einen Eiweißmangel verantwortlich zu machen. Daß sich bei Heimkehrern während der allgemeinen Reparationsphase die endokrinen Funktionen des adrenocorticalen Systems wieder völlig normalisierten, war bisher unterstellt worden, während Keimdrüsen-schäden in versorgungsmedizinischen Begutachtungsverfahren vereinzelt als Wehrdienstbeschädigung anerkannt wurden.

Das den sozialmedizinischen Gutachter interessierende Problem einer Funktionsstörung des adrenocorticalen Systems als Spätschaden nach extremen Lebensverhältnissen hat sich bisher aus methodischen Gründen einer abklärenden Untersuchung entzogen. Erst die in neuerer Zeit entwickelten entsprechenden Funktionsprüfungen mit subtilen Laboratoriumsmethoden versprechen eine Beantwortung dieser Frage. In der vorliegenden Arbeit sollte - parallel zu den Untersuchungen von BELLENDORF (1968) und REICHEL (1969) - überprüft werden, ob und inwieweit bei entsprechend vorbelasteten Personen die 17-Ketosteroid-Ausscheidung im Harn unter Basisbedingungen und nach ACTH-Gabe von der eines altersidentischen Vergleichskollektivs abweicht.

2.0 Physiologische Grundlagen

2.1 Der adrenocorticale Regelkreis

Den schon lange bekannten endokrinen Funktionskreis zwischen Hypophyse und Nebennierenrinde hat HOFF (1950) auf den Hypothalamus als das übergeordnete Regulationszentrum ausgedehnt. Seine Bedeutung als endokrines Organ und der Zusammenhang mit dem früher meist isoliert betrachteten Hypophysen-Nebennierenrinden-System steht heute außer Zweifel. In den letzten Jahren wurden bereits viele Hormone des Hypothalamus mit spezifischen Angriffspunkten entdeckt und zum Teil auch schon synthetisiert. U.a. gelang GUILLEMIN (1964) die Isolierung einer Substanz, die die Freisetzung von ACTH aus der Hypophyse auslöst (CRF=corticotropin releasing factor). HARRIS konnte schon 1955 zeigen, daß der Bildungsort einer solchen Substanz in den tuberalen und den mehr hinten gelegenen hypothalamischen Gebieten lokalisiert sein muß, da eine elektrische Reizung dieser Gegend zur Freisetzung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen führte. Heute weiß man, daß der Hypothalamus den Hypophysenvorderlappen durch einen neurohumoralen Mechanismus steuert, indem Nervenfasern aus dem Hypothalamus, die an dem von POPA (1930) erstmals beschriebenen Pfortaderkreislauf an der Eminentia mediana enden, den CRF in die Portalgefäße abgeben. Dieser gelangt in den Hypophysenvorderlappen und regt dort in den basophilen Zellen die Produktion des ACTH an, das dann auf dem Blutweg die Nebennierenrinde erreicht.

Die ACTH-Abgabe ins Blut hat eine sofortige Hormonproduktion der Nebennierenrinde zur Folge und nicht nur eine Anregung zu adrenocorticaler Hormondepotentleerung (STURM, 1965). Es entstehen hauptsächlich Cortisol, Aldosteron und Corticosteron. Die gleichzeitig in der Nebenniere gebildeten Steroide mit androgenen Eigenschaften sind möglicherweise Glieder eines Nebennierenrinden-internen Regelkreises,

der es dem Organismus erlaubt, im Bedarfsfall zusätzlich Vorstufen für die Cortisol-Synthese bereitzustellen (LEHNERT, 1967). Das Cortisol stellt den stärksten natürlichen Inhibitor der ACTH- bzw. CRF-Sekretion dar. Es wird zur Zeit noch diskutiert, ob diese Hemmwirkung des Cortisols auf die ACTH-Sekretion des Hypophysenvorderlappens direkt oder unter Beteiligung hypothalamischer Zentren erfolgt (JUNKMANN, 1961). Gleichfalls hemmend auf die hypophysäre ACTH-Abgabe, möglicherweise auch über eine Beeinflussung des CRF, wirkt eine erhöhte ACTH-Konzentration im Plasma (TAMM, 1961).

2.2 Angriffspunkt und Wirkung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH)

Nach Gaben von ACTH sinkt einerseits der Cholesterinspiegel der Nebennierenrinde ab (LONG, 1946), andererseits kommt es sowohl zu einer vermehrten Corticoidsekretion als auch zu einer gesteigerten Ausscheidung von 17-Ketosteroiden (FOGITT, 1958), und zwar besonders von Dehydroepiandrosteron (PFEIFFER, 1958). Dehydroepiandrosteron wird in der Nebennierenrinde ebenso wie die Corticosteroide aus Pregnenolon gebildet (LIEBERMANN, 1953; GOLDSTEIN, 1960).

Nach den bisher in der Literatur vorliegenden Ergebnissen darf man annehmen, daß ACTH die Steroidsynthese in der Nebennierenrinde fördert, indem es den Übergang von Cholesterin in Pregnenolon intensiviert (Abb. 1). Dabei wird ein indirekter Einfluß des ACTH auf NADPH, das für die Abspaltung der Seitenkette vom Cholesterin notwendig ist, angenommen (HAYNES, 1959).

2.3 Herkunft und Ausscheidung der 17-Ketosteroide

Die in der Nebennierenrinde gebildeten Androgene bzw. deren Metaboliten werden im Harn überwiegend als 17-Ketosteroide ausgeschieden. In quantitativer Hinsicht handelt es sich in erster Linie um Androsteron, Ätiocholanolon, Dehydroepiandrosteron und Keto-Ätiocholanolon. Androsteron und Ätiocholanolon sind nicht nur adrenaler, sondern auch gonadaler Herkunft. Das wichtigste testikuläre Androgen, das Testosteron, wird zur Hälfte in Androsteron und zu etwa einem Viertel in Ätiocholanolon umgewandelt und ausgeschieden (DOBRINER, 1953; FUKUSHIMA, 1954; DORFMAN, 1965). Androsteron und Ätiocholanolon stellen aber auch Umwandlungsprodukte adrenaler Steroide dar (CALLOW, 1939; ENGSTROM, 1951; HUIS IN'T VELD, 1952). Dehydroepiandrosteron entsteht demgegenüber nur in der Nebennierenrinde (LIEBERMANN, 1953; BLOCH, 1959; FOTHERBY, 1960; KAISER, 1965). Diese Umwandlungsprozesse sind vereinfacht im Schema der Abb. 1 dargestellt.

Am Ende der vielfältigen Reaktionsfolgen, nach denen Steroidhormone im Organismus umgesetzt werden, steht für die meisten der dabei auftretenden Metaboliten die Paarung mit Glucuronsäure oder Schwefelsäure. Die Menge der im Harn ausgeschiedenen Sulfatester verhält sich dabei zu den Glucuronidestern wie 1:5.

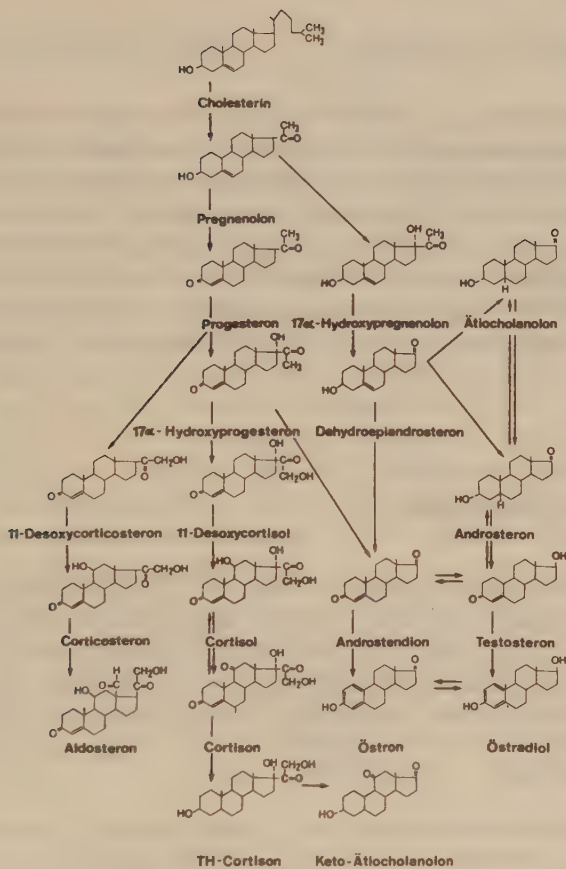


Abb. 1 : Biosynthese der Steroidhormone (nach NETTER, 1965).

3.0 Methodik

3.1 Auswahl der Probanden

Für die Untersuchungen stellten sich 87 ehemalige Soldaten der deutschen Wehrmacht freiwillig zur Verfügung. Es handelte sich um Angehörige der Jahrgänge 1915 - 1925. Ein Teilkollektiv von 51 Probanden, im folgenden als Heimkehrer bezeichnet, hatte eine östliche Kriegsgefangenschaft von mindestens vier Jahren durchgemacht. Als Vergleichskollektiv dienten 36 ehemalige Kriegsteilnehmer, im folgenden als Soldaten bezeichnet, die nicht in Gefangenschaft gewesen waren.

3.2 Untersuchungsgang

Die Untersuchungen erfolgten während eines dreitägigen Aufenthaltes auf der Beobachtungsabteilung des Institutes für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg. Über die gleichzeitig durchgeführten klinisch-internistischen Untersuchungen sowie über die Bestimmung der 17-Hydroxycorticosteroide wird an anderer Stelle berichtet (SCHMIDT, 1968; BELLENDORF, 1968; REICHEL, 1969).

Unter Basisbedingungen und nach intramuskulärer Verabfolgung von 40 IE ACTH (Acortan prolongatum) wurden die täglichen Ausscheidungsraten folgender 17-Ketosteroide gaschromatographisch quantitativ bestimmt:

Androsteron

Ätiocholanolon

Dehydroepiandrosteron

Keto-Ätiocholanolon

3.3 Bestimmung der 17-Ketosteroide im Harn

3.31 Prinzip der Methode

Die im Harn als Glucuronide und Schwefelsäureester vorliegenden Steroidkonjugate werden enzymatisch hydrolysiert. Als Extraktionsmittel wurde N-Butanol wegen des günstigen Verteilungskoeffizienten für Steroide gewählt, zumal sich die Butanolextrakte durch eine besondere Reinheit auszeichnen (BUSH, 1961). Die mitextrahierten Östrogene lassen sich auf Grund ihres phenolischen Charakters mit N-Natronlauge ausschütteln. Steroidkarbonsäuren werden durch Waschen mit gesättigter Natriumhydrogenkarbonat-Lösung entfernt. Um die 17-Ketosteroide gas-chromatographisch trennen zu können, müssen sie als verdampfbare, weitgehend apolare Derivate vorliegen. Es werden daher mit Hexamethyldisilazan (HMDS) und Trimethylchlorsilan (TMCS) die Trimethylsilyl-äther der 17-Ketosteroide dargestellt (LEHNERT, 1964).

Um zu vermeiden, daß eventuelle Steroidverluste im Laufe der weiteren Aufarbeitung in die Absolutbestimmung eingehen, wurde dem Extraktionsmittel Testosteron als innerer Standard zugesetzt. Die gas-chromatographische Auftrennung erfolgte in Anlehnung an die von LEHNERT (1964, 1965) beschriebene Methode.

3.32 Reagenzien

Natriumacetatpuffer: 2,04 g Essigsäure,
136,1 g $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$,
Aqua dest. ad 1000 ml

β -Glucuronidase/Arylsulfatase aus *Helix pomatia*
5,25 IE GRD/2,6 IE ARS pro ml (Boehringer Mannheim)

Salzsäure rauchend p.a. (Merck 317)

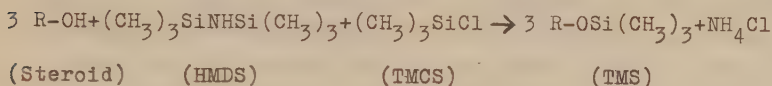
N-Natronlauge Titrisol (Merck 9956/0001)

Natriumhydroxid Plättchen p.a. (Merck 6495)
Natriumhydrogenkarbonat p.a. (Merck 6329)
Natriumsulfat wasserfrei p.a. (Merck 6649)
N-Butanol p.a. (Merck 1990)
Äthanol absolut p.a. (Merck 972)
Diäthyläther p.a. (Merck 921)
Essigsäure p.a. (Merck 61)
Chloroform p.a. (Merck 2445)
Iso-Octan (Merck 9689)
Hexamethyldisilazan (Applied Science Laboratories)
Trimethylchlorsilan (Applied Science Laboratories)
Testosteron (Preparations Laboratories, Inc.)
Testsubstanzen (Preparations Laboratories, Inc.)

3.33 Chemischer Analysengang

100 ml des 24-Stunden-Harns wurden bei pH 6,2 mit 10 ml Natriumacetatpuffer versetzt. Nach Zugabe von β -Glucuronidase/Arylsulfatase erfolgte eine 24-stündige Inkubation bei 38°C. Anschließend wurde die Inkubation bei pH 4,5 für weitere 24 Stunden fortgesetzt. Danach wurde der Urin bei pH 11 mit 1/2 Vol. N-Butanol 15 Minuten geschüttelt, die Emulsion durch Zentrifugieren (4000 U/min) gebrochen und die klare Butanolschicht in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wurde dann bei pH 13 mit 1/2 Vol. N-Butanol nachextrahiert. Nach Zugabe von 1 mg% Testosteron wurde der Butanolextrakt mit 1/2 Vol. N-Natronlauge, 1/2 Vol. gesättigter Natriumhydrogenkarbonat-Lösung und mit 1/2 Vol. Aqua dest. gewaschen. Das organische Lösungsmittel wurde nun im Vakuum-Rotationsverdampfer ("Rotavapor" Büchi) zur Trockene gebracht. Der Rückstand wurde mit 20 ml Äthanol/Diäthyläther (1:20 v/v) aufgenommen und der Kolben zweimal mit 20 ml Äther nachgespült. Die vereinigten ätherischen Lösungen wurden nacheinander mit je 20 ml N-Natronlauge, 2%iger Essigsäure und Aqua dest. gewaschen, über wasserfreies Na-

triumsulfat filtriert und im Vakuum-Rotationsverdampfer zur Trockene gebracht. Der Rückstand wurde in 0,2 ml Chloroform aufgenommen und mit 0,2 ml Hexamethyldisilazan (HMDS) sowie 0,15 ml Trimethylchlorsilan (TMCS) versetzt. Während der einstündigen Inkubation bei 56°C bilden sich die Trimethylsilyläther (TMS) nach folgender Reaktion:



(LANGER, 1958)

Nach Abziehen des organischen Lösungsmittels wurde der Rückstand in 50 µl Iso-Octan gelöst.

Zur Aufstellung von Eichkurven wurden bekannte Mengen von Testsubstanzen in gleicher Weise veräthert, in Iso-Octan aufgenommen und ebenfalls gas-chromatographisch analysiert.

3.34 Gas-chromatographische Trennung der 17-Ketosteroide

Die gas-chromatographische Trennung erfolgte unter den nachstehend aufgeführten Arbeitsbedingungen:

Gerät:	Barber-Colman M 5300
Detektor:	Radium - Ionisation
Detektorspannung:	650 V
Trennsäule:	6' x 1/4" O.D.
Stationäre Phase:	Neopentylglycolsuccinat 0,3% auf Anakrom ABS (70/80 mesh)
Trärgas:	Argon
Trärgasdruck:	1,1 kp/cm ²
Durchflußrate:	80 ml/min
Verdampfer-Temperatur:	250°C
Säulen-Temperatur:	178°C
Detektor-Temperatur:	250°C

3.35 Auswertung der Gas-Chromatogramme und Berechnung der täglichen Hormonausscheidung

Für die Identifizierung der einzelnen Komponenten ist bei gleichen Arbeitsbedingungen die Retentionszeit maßgebend. Quantitativ läßt sich die Konzentration der jeweiligen Komponenten aus der Fläche der entsprechenden Peaks durch Multiplikation der Peakhöhe mit der Bandenbreite in halber Höhe berechnen. Da im Radium-Ionisations-Detektor keine lineare Anzeige der 17-Ketosteroide erfolgt und gleiche Konzentrationen verschiedener Steroide nicht gleichen Flächen entsprechen (LEHNERT, 1965), ist eine Umrechnung in Absolutmengen unter Berücksichtigung des inneren Standards nur durch Verwendung von Eichkurven möglich (Abb. 2). Der mengenmäßige Anteil c_x (μg) einer Komponente ist dann:

$$c_x = \frac{\mu\text{g}_x}{\mu\text{g}_{st}} \cdot c_{st} \quad , \text{ wobei gilt}$$

μg_x : Anteil der betreffenden Komponente aus der Eichkurve

μg_{st} : Anteil des zugeführten Standards aus der Eichkurve

c_{st} : Anteil des zugesetzten Standards

Die im 24-Stunden-Harn ausgeschiedene Menge der einzelnen Steroidkomponenten ist dann:

$$\frac{c_x (\mu\text{g}) \cdot 24\text{-Stunden-Harnmenge (ml)}}{\text{aufgearbeitete Harnmenge (ml)}} \quad (\mu\text{g})$$

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Bearbeitung erfolgte in Anlehnung an OSTLE (1966) und WEBER (1967). Für jede Hormonfraktion wurden Mittelwerte und Standardabweichungen erstellt, sowie Regressionsgeraden und Korrelationskoeffizienten der Werte vor und nach ACTH-Belastung errechnet. Der Vergleich der Reaktionen auf die ACTH-Gabe und der beiden Kollektive untereinander erfolgte varianzanalytisch. (Vergl. Kapitel 5.0)

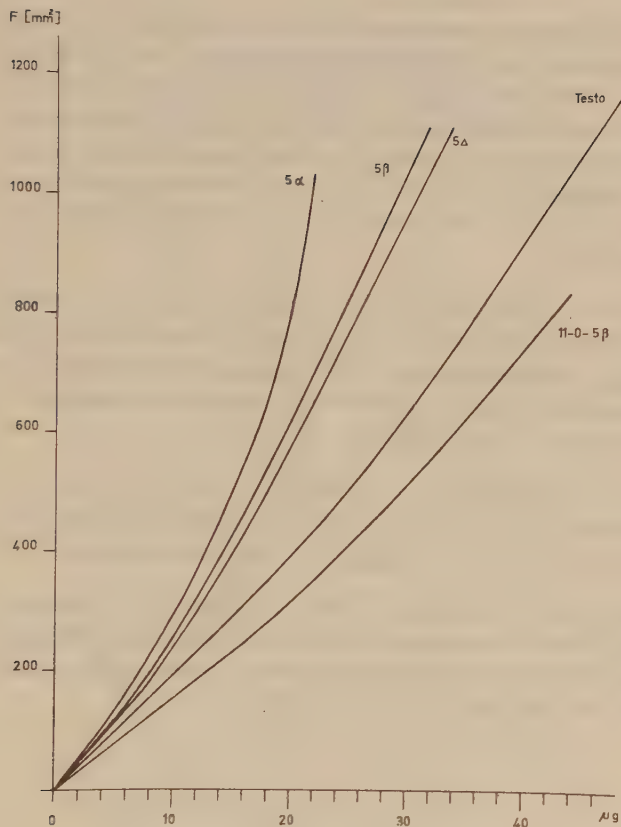


Abb. 2 : Eichdiagramme der Trimethylsilyläther von Androsteron (5α), Ätiocholanolon (5β), Dehydroepiandrosteron (5Δ), Testosteron (Testo) und Keto-Ätiocholanolon (11-O-5β).

4.0 Ergebnisse

Die von den Heimkehrern unter Basisbedingungen und nach ACTH-Belastung ausgeschiedenen Tagesmengen der 17-Ketosteroide Androsteron, Ätiocholanolon, Dehydroepiandrosteron und Keto-Ätiocholanolon sind in Anhang I aufgeführt. Die entsprechenden Werte des Vergleichskollektivs finden sich in Anhang II. Ein typisches Gas-Chromatogramm der 17-Ketosteroide im Harn vor und nach ACTH-Applikation zeigt Abb. 3.

Die für die einzelnen Fraktionen in den beiden Kollektiven errechneten Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Wie Abb. 4 zum Beispiel für Ätiocholanolon zeigt, ergeben sich diese aus annähernd normalverteilten Einzelwerten.

Der prozentuale Anteil der einzelnen Fraktionen an der Ausscheidung der 17-Ketosteroide vor und nach ACTH ist für beide Kollektive in Abb. 5 graphisch dargestellt.

Die Abb. 6 a-d veranschaulichen die Punktekorrrelationsdiagramme für die Ausscheidung von Androsteron, Ätiocholanolon, Dehydroepiandrosteron und Keto-Ätiocholanolon im Harn vor und nach ACTH-Belastung.

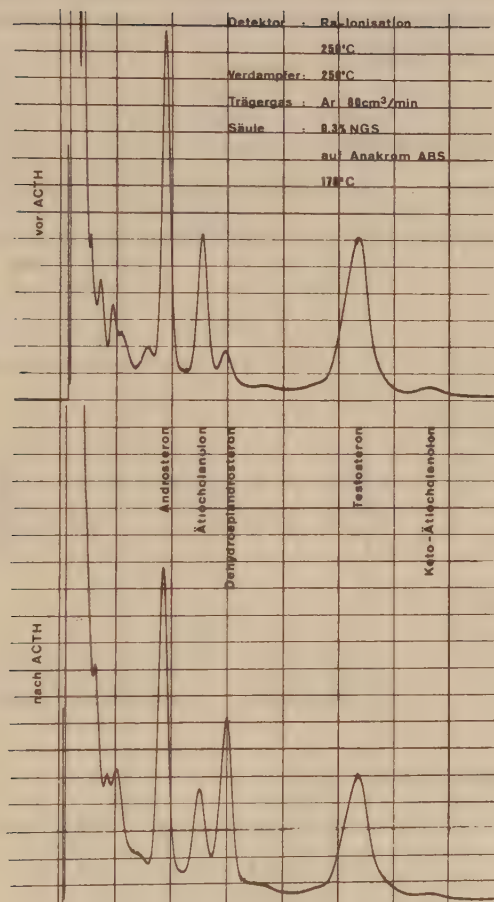


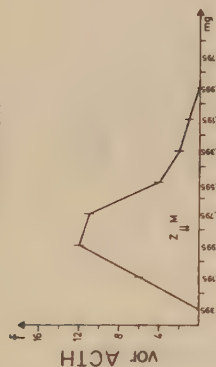
Abb. 3 : Gas-Chromatogramme der 17-Ketosteroide und des inneren Standards Testosteron aus dem Harn von Proband Nr. 50054 vor und nach ACTH-Belastung.

Tabelle 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der im 24-Stunden-Harn ausgeschiedenen 17-Ketosteroide vor und nach ACTH-Belastung bei Heimkehrern und Soldaten.

Hormonfraktion	Heimkehrer			Soldaten		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
	(mg/d)			(mg/d)		
<u>Androsteron</u>						
vor ACTH	50	2,55	0,93	36	3,37	1,43
nach ACTH	50	3,19	1,23	36	3,68	1,21
<u>Ätiocholanolon</u>						
vor ACTH	51	2,27	0,81	36	2,49	0,95
nach ACTH	51	3,01	1,07	36	3,22	0,95
<u>Dehydroepiandrosteron</u>						
vor ACTH	49	1,28	1,12	35	1,28	1,18
nach ACTH	49	2,19	1,75	35	2,71	2,54
<u>Keto-Ätiocholanolon</u>						
vor ACTH	47	0,68	0,64	35	0,79	0,58
nach ACTH	47	1,29	1,10	35	1,50	1,12

Ätiocholanolon

Soldaten



Heimkehrer

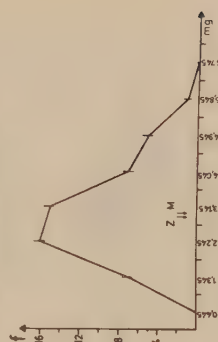
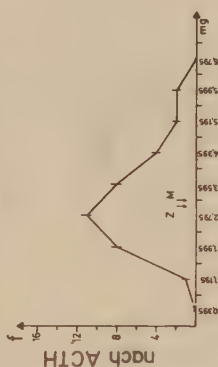
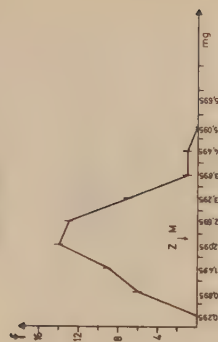
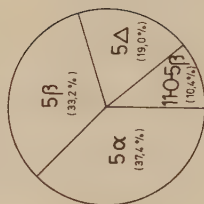
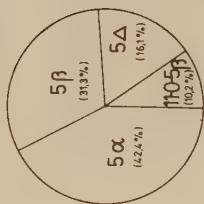


Abb. 4: Häufigkeitspolygone
der Ätiocholanolon-
Ausscheidung.
(f = Frequenz,
M = Mittelwert,
Z = Zentralwert)

Heimkehrer



Soldaten



VOR ACTH

Abb. 5: Prozentuale Darstellung

der Hormonfraktionen

Androsteron (5 α),

Ätiocholanolon (5 β),

Dehydroepiandrosteron (5 Δ),

Keto-Ätiocholanolon

(11-O-5 β).

nach ACTH



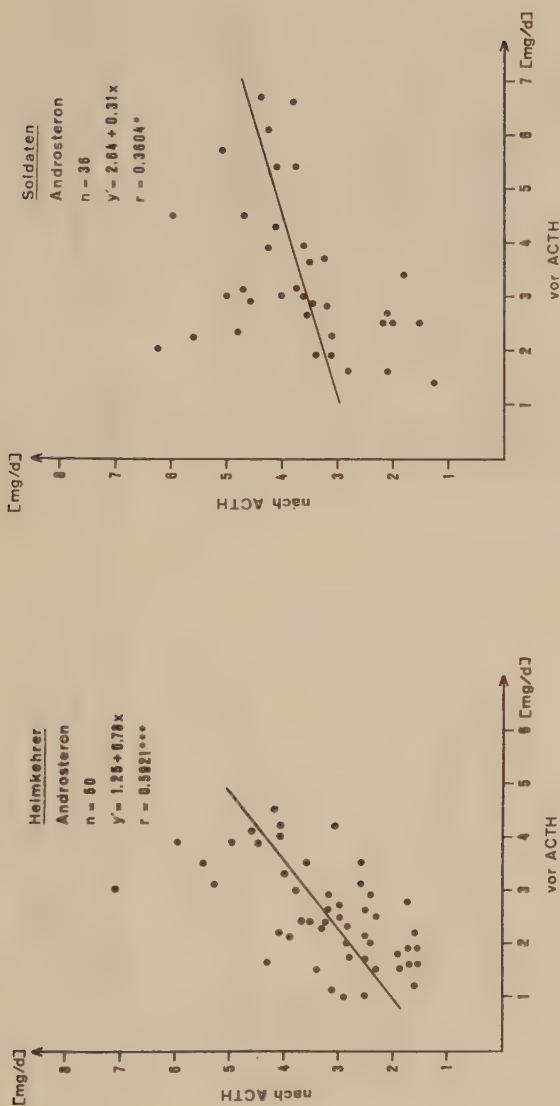


Abb. 6 a : Punktekorrrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden und Korrelationskoeffizienten für die Androsteron-Ausscheidung im Harn vor und nach ACTH-Belastung bei Heimkehrern und Soldaten.

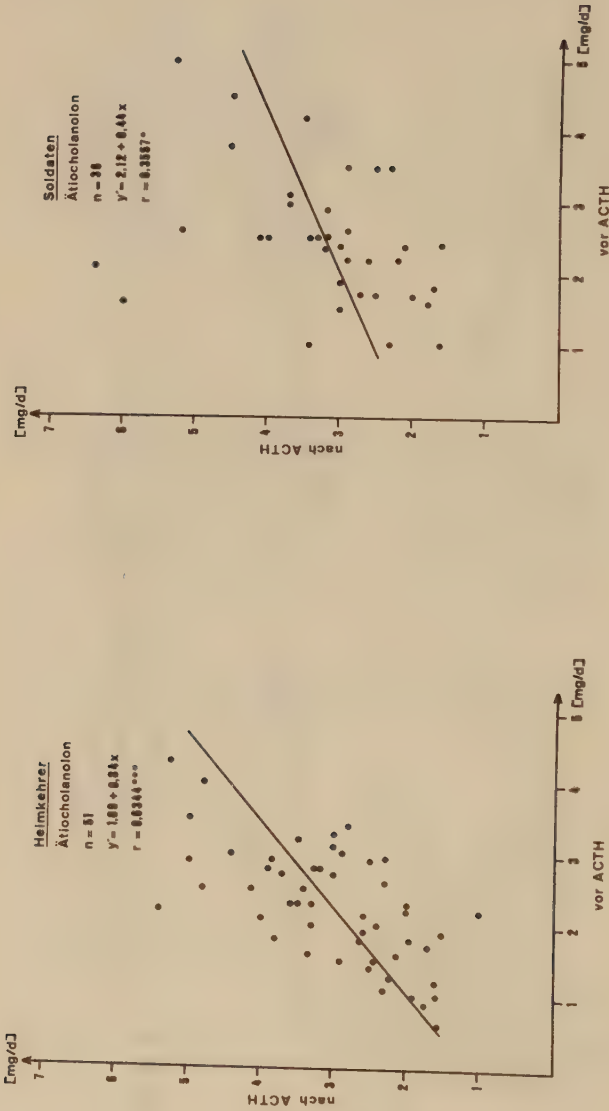


Abb. 6 b : Punktekorrrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden und Korrelationskoeffizienten für die Ätiocholanolon-Ausscheidung im Harn vor und nach ACTH-Belastung bei Heimkehrern und Soldaten.

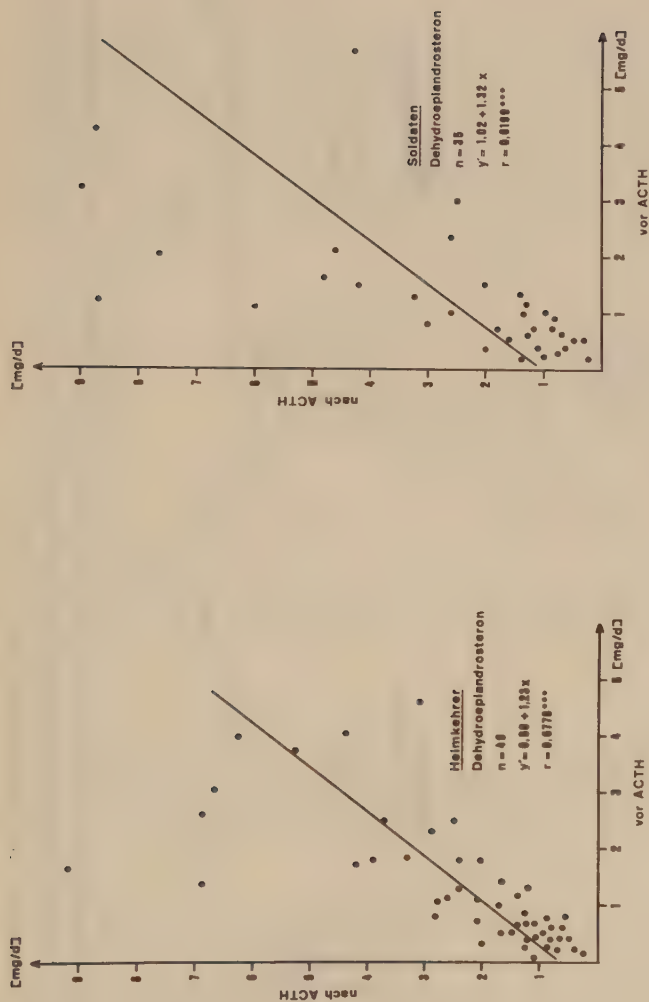


Abb. 6 c : Punktekorrrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden und Korrelationskoeffizienten für die Dehydroepiandrosteron-Ausscheidung im Harn vor und nach ACTH-Belastung bei Heimkehrern und Soldaten.

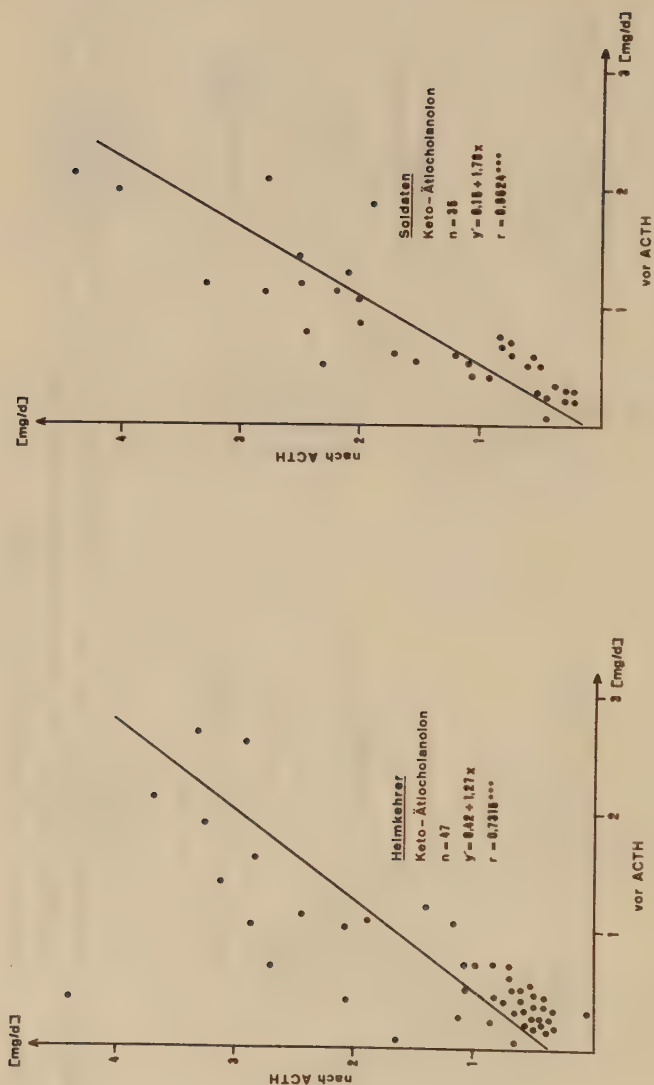


Abb. 6 d : Punktekorrrelationsdiagramme mit Regressionsgeraden und Korrelationskoeffizienten für die Keto-Ätiocholanolon-Ausscheidung im Harn vor und nach ACTH-Belastung bei Heimkehrern und Soldaten.

5.0 Diskussion

Die normale Tagesausscheidung der 17-Ketosteroide zeigt einen typischen Altersgang (Abb. 7). Die Altersverteilung der hier untersuchten Kollektive liegt jedoch in dem weitgehend horizontalen Schenkel dieser Kurve. Altersabhängige Unterschiede in der Hormonausscheidung kommen daher hier nicht zum Tragen und brauchen nicht berücksichtigt zu werden.

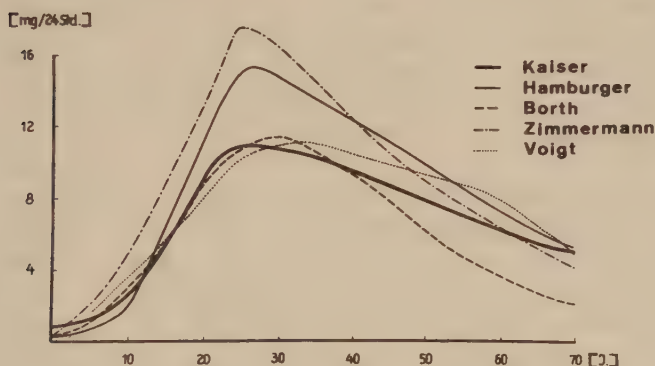


Abb. 7 : Vergleich der Mittelwerte der 17-Ketosteroid-Ausscheidung gesunder Männer nach verschiedenen Autoren (nach KAISER, 1964).

Stellt man die bei dem hier untersuchten Vergleichskollektiv unter Basisbedingungen ermittelten Ausscheidungsraten der einzelnen 17-Ketosteroid-Fractionen den in der Literatur angegebenen gegenüber (Tabelle 2), so zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede.

Tabelle 2: 17-Ketosteroid-Ausscheidung im Harn bei gesunden Männern nach Angaben der Literatur.

Autor	Alter (Jahre)	Androsteron. (mg/d)	Ätiocho- lanolon (mg/d)	Dehydroepi- androsteron (mg/d)	Keto-Ätio- cholanolon (mg/d)	Ges.-17-KS (mg/d)
HAMBURGER	(1948)					12,5 10,0 16,4
RUBIN	(1954)					
BROOKSBANK	(1959)	3,36 ± 0,57 5,2 0,97	3,89 ± 0,59 4,0 1,5	2,7 2,9 0,08	0,51 ± 0,07 0,54 1,4	
JAYLE	(1959)					
HAENEL	(1962)	3,20 ± 1,70	1,90 ± 1,30	1,60 ± 1,10		14,5 ± 5,2 15,4 ± 5,2
STARKA	(1963)	2,64 (0,75-4,70)	2,62 (0,76-5,20)	1,59 (0,11-3,70)	0,96 (0,15-2,19)	12,90 (5,41-20,93)
HAMMAN	(1964)	2,1 (1,1-3,5)	2,1 (1,0-3,1)	0,6 (0,1-1,4)	0,7 (0,2-1,1)	10,7 (5,9-13,4)
KLEINFELDER	(1964)	3,9	3,3	1,9		13,3
ENDO	(1964)	3,5 0,81	3,0 1,2	2,0 0,35	0,66 0,43	11,4 3,9
KAISER	(1964)					9,50 ± 1,59 7,90 ± 1,37
STAIB	(1965)	4,17 ± 2,04	4,53 ± 1,08	1,41 ± 1,13	0,80 ± 0,20	16,07
Eigene Ergebnisse	41-51	3,37 ± 1,43	2,49 ± 0,95	1,28 ± 1,18	0,79 ± 0,58	

Wie aus den Werten der Tabelle 1 hervorgeht, reagieren die einzelnen 17-Ketosteroid-Fraktionen auf die Applikation von ACTH mit einem verschieden starken Anstieg ihrer Ausscheidungsraten. Weniger deutlich zeigt sich jedoch ein unterschiedliches Verhalten in den beiden untersuchten Kollektiven. Um zu prüfen, ob sich diese geringen Differenzen sichern lassen, sind statistische Verfahren anzuwenden. Dabei ist von folgenden Voraussetzungen auszugehen:

- 1.) Es liegen Untersuchungsergebnisse aus Teilkollektiven unterschiedlicher Lebensbedingungen vor (Soldaten, Heimkehrer).
- 2.) Die Untersuchungsergebnisse entstammen verschiedenen Behandlungsstufen (keine Behandlung = Basiswert, Behandlung mit ACTH).

Ziel der statistischen Bearbeitung ist die Prüfung folgender Fragen:

- 1.) Besteht ein Unterschied in der Ausscheidung der untersuchten Hormonfraktionen zwischen Soldaten und Heimkehrern, d.h. haben die unterschiedlichen Lebensbedingungen einen Einfluß auf die Hormonausscheidung?
- 2.) Reagiert die Hormonausscheidung auf die Applikation von ACTH bei den Heimkehrern anders als bei den Soldaten, d.h. bestehen Wechselwirkungen von Behandlung und Lebensbedingungen?

Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Hormonausscheidungen der einzelnen Probanden individuellen Schwankungen unterliegen, d.h. daß dieser Einfluß, ebenso wie der Versuchsfehler, sich auf die Gesamtvarianz mitauswirkt. Für die hier kurz skizzierte Fragestellung sind also zumindest vier Mittelwerte gegeneinander zu testen. Damit ist die Anwendung des t-Tests nach STUDENT nicht statthaft. Bekanntlich verliert dieses Prüfverfahren bei multipler Anwendung an Schärfe. Der Fehler erster Art wird nämlich größer als die vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit α , wenn der t-Test bei einer Reihe von k ($k > 2$) Mittelwerten angewandt wird (WEBER, 1967).

Das derartigen Vergleichen adäquate Verfahren ist die Varianzanalyse, und zwar im vorliegenden Fall nach einer partiell hierarchischen Klassifikation. Dabei wird, grob simplifizierend ausgedrückt, die Gesamtvarianz in Varianzkomponenten aufgespalten, die den oben angeführten Einflüssen entsprechen. Man kommt also zu dem Modell

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_{ij} + \gamma_k + (\alpha\gamma)_{ik} + \epsilon_{ijk}$$

Es sei hierbei

- α_i der Einfluß A der unterschiedlichen Lebensbedingungen mit $i = 1, \dots, I$
- β_{ij} der Einfluß B der j-ten Person unter der i-ten Lebensbedingung mit $j = 1, \dots, J$
- γ_k der Einfluß C der unterschiedlichen Behandlungsstufen mit $k = 1, \dots, K$
- $(\alpha\gamma)_{ik}$ der Einfluß einer Wechselwirkung AC von Behandlung und Lebensbedingungen
- ϵ_{ijk} der nicht weiter zerlegbare Versuchsfehler

Die Analyse wird nach folgendem Rechenschema durchgeführt, dessen theoretische Begründung und mathematische Ableitung nicht Gegenstand dieser Arbeit sein können (im einzelnen wird auf OSTLE (1966) und WEBER (1967) verwiesen).

Es bedeuten

- SQ : Summe der Quadrate
- FG : Freiheitsgrade
- MQ : Mittlere Quadratsumme

	SQ	FG	MQ	"F"
A	$\sum_i \frac{Y_{i..}^2}{J_i K} - \frac{Y_{..}^2}{J \cdot K}$	I-1	$\frac{SQ_A}{FG_A}$	$\frac{MQ_A}{MQ_B}$
B	$\sum_{ij} \frac{Y_{ij.}^2}{K} - \sum_i \frac{Y_{i..}^2}{J_i K}$	J.-I	$\frac{SQ_B}{FG_B}$	$\frac{MQ_B}{MQ_E}$
C	$\sum_k \frac{Y_{..k}^2}{J \cdot} - \frac{Y_{..}^2}{J \cdot K}$	K-1	$\frac{SQ_C}{FG_C}$	$\frac{MQ_C}{MQ_E}$
AC	$\sum_{ik} \frac{Y_{i.k}^2}{J_i} - \sum_i \frac{Y_{i..}^2}{J_i K} - \sum_k \frac{Y_{..k}^2}{J \cdot} + \frac{Y_{..}^2}{J \cdot K}$	$(I-1) \cdot (K-1)$	$\frac{SQ_{AC}}{FG_{AC}}$	$\frac{MQ_{AC}}{MQ_E}$
E	$\sum_{ijk} Y_{ijk}^2 - \sum_{ij} \frac{Y_{ij.}^2}{K} - \sum_{ik} \frac{Y_{i.k}^2}{J_i} + \sum_i \frac{Y_{i..}^2}{J_i K}$	$(J-I) \cdot (K-1)$	$\frac{SQ_E}{FG_E}$	

Die in der Spalte "F" angeführten Quotienten folgen einer F-Verteilung mit den Freiheitsgraden des Zählers und Nenners. Damit sind die oben genannten Einflüsse mit der Irrtumswahrscheinlichkeit α dann gesichert, wenn

$$"F" \geq F_{FG_{Zähler}, FG_{Nenner}, 1-\alpha}$$

Da hier I = 2 und K = 2, sind weitere lineare Vergleiche nicht erforderlich.

Nach diesem Verfahren ergeben sich für Androsteron, Ätiocholanolon, Dehydroepiandrosteron und Keto-Ätiocholanolon die in den Tabellen 3 a-d wiedergegebenen Varianzanalysen.

Tabelle 3 a-d : Ergebnisse einer Varianzanalyse nach partiell hierarchischer Klassifikation bei den einzelnen 17-Ketosteroid-Fractionen.

3a.) Androsteron

	SQ	FG	MQ	"F"
A	16,71714	1	16,71714	8,23042 **
B	170,61609	84	2,03114	2,67293 **
C	7,59973	1	7,59973	10,00109 **
AC	5,76049	1	5,76049	7,58068 **
E	63,83153	84	0,75989	---

3b.) Ätiocholanolon

	SQ	FG	MQ	"F"
A	1,96661	1	1,96661	1,32912
B	125,76913	85	1,47963	2,92920 **
C	21,68605	1	21,68605	42,93162 **
AC	0,00016	1	0,00016	0,00031
E	42,93649	85	0,50513	---

F ** : $p < 0,01$

3c.) Dehydroepiandrosteron

	SQ	FG	MQ	"F"
A	1,03655	1	1,03655	0,21282
B	399,37399	82	4,87041	3,24546 **
C	64,02151	1	64,02151	42,66166 **
AC	2,82207	1	2,82207	1,88052
E	123,05647	82	1,50068	---

3d.) Keto-Ätiocholanolon

	SQ	FG	MQ	"F"
A	0,77736	1	0,77736	0,58732
B	104,56066	79	1,32355	4,86045 **
C	17,58244	1	17,58244	64,56773 **
AC	0,07871	1	0,07871	0,28904
E	21,51260	79	0,27231	---

F ** : $p < 0,01$

Es zeigt sich also, daß für alle der untersuchten 17-Ketosteroid-Fractionen die Effekte B und C statistisch gesichert sind. Das bedeutet einmal eine unterschiedliche Hormonausscheidung der einzelnen Probanden unter Basisbedingungen, und zwar innerhalb der jeweiligen Kollektive (Einfluß B). Der Einfluß C repräsentiert andererseits das Ansprechen dieser Fractionen auf ACTH. Beide Effekte waren zu erwarten.

Das Kernproblem der hier anstehenden Frage wird aber erst durch die Austestung des Einflusses A bzw. AC berührt. Es galt nämlich zu prüfen, ob unter Basisbedingungen bei den Heimkehrern andere Ausscheidungsraten bestehen als bei den Soldaten bzw. ob die beiden Kollektive unterschiedlich auf ACTH reagieren. Beide Einflüsse sind für Ätiocholanolon, Dehydroepiandrosteron und Keto-Ätiocholanolon nicht gesichert (Tabelle 3 b-d). Dieses Ergebnis legt den Schluß nahe, daß eine funktionelle Nebennierenrindeninsuffizienz als Spätschaden nach extremen Lebensverhältnissen abzulehnen ist. Diese Beobachtung deckt sich mit den von BELLENDORF (1968) hinsichtlich der Ausscheidung von Tetrahydrocortison, Tetrahydrocortisol, Cortisol, Corticosteron und 11-Desoxycortisol gefundenen Resultaten. Für Androsteron ist dagegen die aus Tabelle 1 ersichtliche niedrigere Ausscheidung der Heimkehrer unter Basisbedingungen und der stärkere Zuwachs der Ausscheidungsrate dieses Kollektivs unter ACTH statistisch gesichert (Effekt A bzw. AC in Tabelle 3 a).

Androsteron ist ein Metabolit verschiedener Hormone, die teilweise in der Nebennierenrinde teilweise in den Testes gebildet werden (Abb. 1). Es erhält einmal seinen Zufluß aus den Vorläufern der Gluco- und Mineralocorticoide über Dehydroepiandrosteron und Ätiocholanolon. Zum anderen kann es aus Testosteron hervorgehen. Dieses wiederum ist zwar hauptsächlich als Testeshormon aufzufassen, kann aber auch aus Metaboliten der Nebennierenrindenhormone über Androstendion entstehen. Die Verhältnisse werden noch zusätzlich dadurch kompliziert, daß ein Teil dieser Schritte umkehrbar ist.

Eine verminderte Androsteron-Ausscheidung kann demnach auf verschiedene Weise hervorgerufen werden:

- 1.) Androsteron wird aus seinen direkten Vorläufern vermindert gebildet, und zwar entweder durch ein reduziertes Angebot der Vorläufer oder bei normalem Vorläuferangebot durch eine Blockierung des letzten Umwandlungsschrittes.
- 2.) Androsteron wird beschleunigt metabolisiert.

Da auf Grund der statistischen Analyse die verminderte Androsteron-Basisausscheidung der Heimkehrer den extremen Lebensverhältnissen dieses Kollektivs zugeschrieben werden sollte und sich eventuelle Spätschäden eher in einer "Trägheit" als einer Beschleunigung des Intermediärstoffwechsels manifestieren dürften, erscheinen die unter 1.) genannten Möglichkeiten wahrscheinlicher. Bei einer verzögerten Umwandlung von Dehydroepiandrosteron bzw. Ätiocholanolon in Androsteron müßte es zu einem Aufstau dieser Steroide kommen, der sich in einer erhöhten Eliminationsrate dieser Stoffe dokumentieren würde. Die hier für Dehydroepiandrosteron und Ätiocholanolon gefundene normale Ausscheidung ließe sich dann nur durch die Annahme einer ebenfalls verzögerten Bildung dieser Substanzen erklären. Diese Annahme ist aber auf Grund des normalen Verhaltens von Dehydroepiandrosteron und Ätiocholanolon unter ACTH wenig wahrscheinlich. Ähnliches gilt auch hinsichtlich einer eventuellen isolierten Blockierung des letzten Umwandlungsschrittes für Androsteron. Auch in diesem Falle sollte nicht nur ein Aufstau von Androsteron-Vorläufern, besonders unter ACTH, eintreten, sondern es müßte auch ein Anstieg von Androsteron unter ACTH ausbleiben.

Obwohl man auf Grund dieses singulären Befundes eine Lokalisation der vermuteten Enzym-"Schwäche" nur mit Einschränkungen vornehmen kann, sollten die obigen Überlegungen den Schluß nahelegen, daß die verminderte Androsteron-Ausscheidung in einer Störung im testikulären Zufluß zu suchen ist.

Nach UEHLINGER (1948) sind in der floriden Phase der Dystrophie die Geschlechtsdrüsen in etwa 10% atrophisch, und zwar als Folge eines Stoffmangels, durch den die Reproduktion im Sinne einer Sparmaßnahme eingestellt wird. Histologisch beobachtete man in diesen Fällen hyaline Verstärkungen der Basalmembran, eine Zellverarmung der Samenkanälchen sowie Ausfälle der Spermiogonien und Spermiozyten bis zum vollständigen Ersatz derselben durch Sertoli-Zellen. Auch ROSENCHER (1948) fand bei ehemaligen KZ-Häftlingen Azoospermien. Primär dürfte es sich bei diesen Störungen um die Folge einer Reduktion von Enzymaktivitäten gehandelt haben. Nach KÜHNAU (1959) macht sich der deletäre Einfluß des Eiweißmangels zuerst an den kompliziert strukturierten Fermenten und erst deutlich später an dem unspezifischer aufgebauten Organeiweiß bemerkbar.

Überwiegend vertritt man in der Literatur die Ansicht, daß diese Veränderungen relativ rasch reversibel sind (DIETZE, 1958). Unter Berücksichtigung der hier vorgelegten Untersuchungsergebnisse bedarf diese Frage aber einer gezielten Klärung durch verfeinerte und spezifische endokrinologische Analysen.

6.0 Zusammenfassung

Die östliche Kriegsgefangenschaft mit ihrer parabiotischen Lebenssituation hatte bei den Betroffenen durch die individuell verschieden weitgehenden Dissoziationen und Überforderungen wichtiger Organfunktionen zu einer erheblichen Leistungseinbuße geführt, die unter anderem autotroph ihren Niederschlag in einer Atrophie des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems fand. Inwieweit derartige Schäden völlig reparabel waren, sollte in der vorliegenden Arbeit in Parallele zu anderen endokrinologischen Funktionsanalysen für die Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Harn geklärt werden.

Untersucht wurden 51 Heimkehrer der Jahrgänge 1915 - 1925 aus einer mindestens vierjährigen östlichen Kriegsgefangenschaft. Als Vergleichskollektiv dienten 36 Soldaten derselben Altersdekade ohne Kriegsgefangenschaft. Vor und nach intramuskulärer Gabe von ACTH wurden gas-chromatographisch die täglichen Ausscheidungsraten von Androsteron, Ätiocholanolon, Dehydroepiandrosteron und Keto-Ätiocholanolon bestimmt.

Auf Grund eines varianzanalytischen Vergleichs nach dem hier in Frage kommenden partiell hierarchischen Modell besteht für Ätiocholanolon, Dehydroepiandrosteron und Keto-Ätiocholanolon keine unterschiedliche Tagesausscheidung unter Basisbedingungen beider Kollektive; auch ein differentes Ansprechen beider Gruppen auf ACTH konnte für diese Fraktionen ausgeschlossen werden. Die Androsteron-Ausscheidung lag dagegen bei den Heimkehrern vor und nach ACTH signifikant unter der des Vergleichskollektivs, obwohl Androsteron bei den Heimkehrern auf ACTH statistisch gesichert stärker reagierte als bei der Kontrollgruppe. Unter Berücksichtigung der ursächlich hierfür in Frage kommenden Stoffwechselvorgänge wurde aus diesem Ergebnis auf eine Störung im Zufluß der testikulären Hormonmetaboliten geschlossen, deren endgültige Klärung spezifischen endokrinologischen Analysen vorbehalten bleiben muß.

Anhang I : Ergebnisse der 17-Ketosteroid-Tagesausscheidungen im Harn bei 51 Heimkehrern vor und nach ACTH-Belastung.

1	vor ACTH					nach ACTH				
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Krankenblatt-Nr.	Harn- tagesmenge	Androsteron	Ätiocholanolon	Dehydroepiandrosteron	Keto-Ätiocholanolon	Harn- tagesmenge	Androsteron	Ätiocholanolon	Dehydroepiandrosteron	Keto-Ätiocholanolon
	(ml)	mg/d	mg/d	mg/d	mg/d	(ml)	mg/d	mg/d	mg/d	mg/d
50029	1120	3,11	2,16	1,16	0,46	860	2,59	2,06	1,35	0,58
50030	1460	1,09	1,01	0,39	0,23	1060	3,11	1,61	0,46	0,46
50032	1400	2,38	3,38	1,15	0,31	1220	3,72	2,79	2,57	0,74
50033	860	0,96	1,13	0,71	0,25	860	2,89	2,29	2,08	1,11
50035	820	2,71	1,80	0,48	0,16	1000	2,96	1,94	1,47	0,39
50036	640	4,46	3,23	0,39	0,26	600	4,21	3,49	1,18	0,49
50037	1020	3,32	2,33	1,64	-	840	4,02	3,58	9,20	-
50038	620	3,06	2,88	2,48	1,02	690	5,30	5,02	3,74	2,08
50039	1050	3,92	1,63	3,95	-	1780	4,99	3,34	6,28	-
50040	1710	2,30	1,97	0,61	0,26	1360	2,83	2,44	0,63	0,39
50046	945	2,54	2,91	0,63	0,52	675	2,28	2,51	0,80	0,56
50050	840	3,45	2,22	0,42	0,30	1020	2,55	0,97	0,79	0,52
50053	570	1,72	1,51	0,54	0,21	560	2,78	2,38	1,64	0,38
50056	1160	1,51	1,40	0,21	0,30	980	3,36	2,45	0,40	0,47
50057	780	1,73	1,77	0,20	0,26	980	2,53	2,56	0,69	0,53
50059	1300	2,25	1,26	0,39	0,74	1130	3,33	2,24	0,74	1,07
50062	1460	3,01	2,47	1,86	0,29	1090	3,83	4,11	3,32	0,46
50063	1330	2,89	2,95	0,85	0,68	1060	2,35	2,30	0,92	0,70

Anhang I : Fortsetzung

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
50064	920	3,88	3,32	1,28	1,18	1420	4,52	3,03	1,21	1,37
50065	1440	2,16	2,16	0,33	0,40	1920	4,14	5,40	2,01	2,07
50066	1050	2,89	2,90	1,29	1,11	1000	3,22	3,91	2,41	1,82
50067	660	3,50	2,81	1,78	0,36	530	5,52	3,24	2,43	0,39
50068	980	2,12	2,79	1,08	0,29	1020	3,88	3,93	2,09	0,01
50070	1130	2,97	2,52	1,73	0,01	1400	7,13	4,77	4,19	0,65
50071	1080	1,01	0,63	0,09	0,72	1380	2,54	1,60	0,29	0,78
50074	1160	3,87	4,02	1,36	0,25	1460	6,04	4,83	6,88	0,40
50075	660	2,74	2,27	2,53	0,30	520	1,76	2,02	2,54	0,46
50076	1000	4,01	4,31	1,09	0,54	800	4,08	5,26	2,74	1,06
50077	960	3,49	2,80	4,06	0,43	1200	3,60	3,24	4,38	0,84
50079	880	4,07	1,15	3,05	0,23	700	4,58	1,60	6,70	0,38
50080	790	1,46	0,95	0,84	0,54	840	2,33	1,92	0,56	0,61
50081	1120	2,20	1,88	0,30	0,69	980	1,57	1,52	0,86	1,04
50083	1140	2,38	2,09	0,63	0,26	1080	3,59	3,98	1,08	0,85
50084	1260	1,56	1,62	0,61	0,42	1360	1,65	2,13	1,14	0,76
50085	1370	1,85	3,05	1,79	0,62	1260	1,65	2,91	2,04	0,68
50086	1200	-	2,00	-	0,28	1340	-	3,32	-	0,57
50087	1780	1,96	1,76	0,85	0,40	1720	2,78	3,75	2,80	4,41
50089	840	2,64	2,30	2,26	1,90	630	3,17	3,29	2,86	3,25
50090	1580	1,99	2,08	0,47	0,01	1120	2,40	2,57	0,77	1,66
50091	1460	1,86	2,56	-	1,06	960	1,70	2,34	-	1,17
50092	1430	2,14	2,47	1,82	2,73	740	2,51	3,39	3,91	3,34
50093	940	2,35	2,65	0,24	1,06	740	3,24	3,70	1,23	2,87
50095	580	2,55	3,13	3,73	2,12	940	3,03	3,03	5,31	3,69
50096	1170	4,15	3,48	2,59	1,59	1010	4,10	4,96	6,88	2,84
50097	1040	2,57	2,70	0,55	1,11	1160	2,54	3,03	0,95	2,43
50099	1790	1,77	1,93	0,99	-	820	1,91	2,61	1,70	-
50102	1100	4,20	0,92	4,61	-	940	3,08	1,73	3,08	-
50103	1490	1,51	1,71	1,39	0,41	1350	1,79	1,72	1,66	0,46
50107	350	1,63	1,54	0,01	0,71	450	2,22	2,85	1,10	2,73
50108	880	1,18	3,01	0,68	2,62	750	1,64	4,35	1,33	2,92
50128	940	2,57	2,27	0,78	1,43	910	4,32	3,47	1,25	3,13

Anhang II: Ergebnisse der 17-Ketosteroid-Tagesausscheidungen im Harn bei 36 Soldaten vor und nach ACTH-Belastung.

	vor ACTH					nach ACTH				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Krankenblatt-Nr.	Harn- tagesmenge	Androsteron	Ätiocholanolon	Dehydroepiandrosteron	Keto-Ätiocholanolon	Harn- tagesmenge	Androsteron	Ätiocholanolon	Dehydroepiandrosteron	Keto-Ätiocholanolon
	(ml)	mg/d	mg/d	mg/d	mg/d	(ml)	mg/d	mg/d	mg/d	mg/d
50028	1300	3,69	2,38	0,88	0,49	890	3,27	2,11	0,79	0,50
50031	1400	5,72	3,55	5,66	0,50	1150	5,11	2,32	4,27	0,60
50041	950	2,46	0,97	1,09	0,61	1500	2,04	1,57	6,00	1,21
50042	1630	6,62	3,02	0,61	0,67	1050	3,78	3,66	0,75	0,71
50045	600	1,63	1,74	1,26	0,19	800	2,80	2,45	3,28	0,28
50047	945	4,45	2,17	1,45	0,58	975	5,95	2,91	4,19	0,74
50048	700	2,99	2,22	1,58	0,27	840	4,00	2,63	4,83	0,53
50049	1340	6,73	4,20	1,33	0,01	1320	4,44	3,48	1,19	0,47
50051	1100	4,26	2,92	0,45	0,67	890	4,07	3,21	0,54	0,81
50054	620	2,84	2,19	0,80	0,33	535	3,20	2,17	2,97	0,38
50055	1180	2,69	3,54	3,00	0,56	1540	2,10	2,45	2,54	0,54
50060	1160	5,40	5,05	1,16	0,70	880	3,73	5,34	1,32	0,83
50061	1240	3,61	2,48	0,59	0,41	830	3,45	3,37	1,25	0,93
50072	800	3,14	2,45	1,00	0,24	920	4,71	4,03	2,59	0,47
50073	1050	2,24	1,91	1,01	0,19	1040	3,13	2,95	1,33	0,23

Anhang II: Fortsetzung

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
50078	660	1,58	2,46	-	0,23	640	2,11	3,20	-	0,31
50082	820	2,49	1,82	0,79	0,21	700	2,07	1,70	0,81	0,24
50094	680	3,19	2,39	0,73	1,14	700	3,74	3,00	1,18	2,81
50100	1060	3,37	2,44	0,50	0,43	800	1,79	1,61	0,31	1,07
50101	830	6,05	3,53	1,01	-	1120	4,24	2,94	0,93	-
50105	820	3,02	2,51	1,53	0,60	1130	3,62	3,27	2,05	1,73
50106	1120	2,50	1,74	0,41	0,53	1440	1,53	1,99	0,61	1,10
50109	1080	1,44	1,58	0,19	0,61	960	1,26	1,75	0,17	1,46
50110	1040	1,89	2,63	2,08	2,15	1390	3,09	5,22	4,63	4,43
50111	920	2,28	1,67	0,29	1,21	1100	4,84	2,66	0,77	2,50
50112	1610	2,21	1,04	1,21	1,08	1440	5,55	3,39	8,74	2,00
50113	1570	5,36	2,31	3,18	1,87	1470	4,06	3,17	9,00	1,88
50114	1400	2,02	1,57	0,20	1,18	1570	6,24	6,04	1,36	3,28
50115	950	3,03	2,54	2,05	0,77	930	5,02	4,06	7,44	2,46
50116	1080	3,87	2,58	0,19	1,13	840	3,58	2,93	1,01	2,21
50117	940	2,85	2,11	0,37	0,88	730	4,61	6,39	1,99	1,99
50119	1220	4,50	4,45	0,67	1,30	1260	4,71	4,48	1,77	2,15
50121	1530	2,89	0,97	0,53	0,50	2490	3,49	2,30	1,60	2,32
50125	940	2,73	3,07	2,36	2,10	830	3,50	3,72	2,58	2,78
50126	1150	3,90	3,76	4,23	1,99	1040	4,25	4,44	8,78	4,04
50127	960	1,85	1,48	0,24	1,37	900	3,34	2,99	1,11	2,54

8.0 Literaturverzeichnis

BELLENDORF, K.

Spätfolgen extremer Lebensverhältnisse.

Prüfung der Nebennierenrindenfunktion durch Bestimmung der Corticosteroid-Ausscheidung im ACTH-Test.

Erlangen: Diss. 1968

BLOCH, E., K. BENIRSCHKE

Synthesis in vitro of steroids by human fetal adrenal gland slices.

J. biol. Chem. 234, 1085, 1959

BROOKSBANK, B.W.L., A. SALOKANGAS

Fractional analysis of urinary neutral 17-ketosteroids in relation to age.

Acta endocr. 30, 231, 1959

BUSH, I.E.

The Chromatography of Steroids.

Oxford, London, New York: Pergamon Press 1961

CALLOW, N.H., R.K. CALLOW

The isolation of 17-ketosteroids from the urine of normal women.

Biochemic. J. 33, 931, 1939

DIETZE, A.

Zur Frage der Dauerschäden nach alimentärer Dystrophie auf dem Gebiete der inneren Medizin.

In: Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung.

Die Dystrophie, Spätfolgen und Dauerschäden.

Stuttgart: Thieme 1958

DOBRINER, K.

Studies in steroid metabolism; α -ketosteroid-excretion pattern in normal males.

J. clin. Invest. 32, 940, 1953

DORFMAN, R.I.

Metabolism of Steroid Hormones.

New York, London: Academic Press 1965

ENDO, J.

Studies on the fractionation of urinary neutral 17-keto-steroids by gradient elution chromatography.

I. Urinary neutral 17-ketosteroid-excretion values of normal young and elderly subject and their response to methopyrapone and ACTH.

Fol. endocr. (Japan) 40, 1190, 1964

ENGSTROM, W.W., P.L. MUNSON, L. COOK, P.J. COSTA

Studies on conversion of testosterone to urinary 17-keto-steroids in normal human males and males with hepatic and other diseases.

J. clin. Endocr. 11, 416, 1951

FOGITT, F., A.W. STEINBECK

Normal adrenocortical response to corticotropin.

Acta endocr. 29, 347, 1958

FOTHERBY, K., J.A. STRONG

The hourly excretion of steroids after a short intravenous infusion of ACTH.

J. Endocr. 19, 389, 1960

FUKUSHIMA, D.K., H.I. BRADLOW, K. DOBRINER, T.F. GALLAGHER

Fate of testosterone infused intravenously in man.

J. biol. Chem. 206, 863, 1954

GOLDSTEIN, M., M. GUT, R.I. DORFMAN

Conversion of pregnenolone to dehydroepiandrosterone.

Biochem. biophys. Acta 38, 190, 1960

GUILLEMIN, R.

Hypothalamic factors releasing pituitary hormones.

Recent Progr. Hormone Res. 20, 89, 1964

HAENEL, U., W. SCHNEIDER, H. STAUDINGER

Zur organspezifischen Wirkung von Trockenzellpräparaten.

Dtsch. med. Wschr. 48, 2481, 1962

HAMBURGER, C.

Normal urinary excretion of neutral 17-ketosteroids with special reference to age and sex variations.

Acta endocr. (Kbh.) 1, 19, 1948

HAMMAN, L., M.M. MARTIN

Separation on sex urinary 17-ketosteroids by two-dimensional thin layer chromatography: control values and response to ACTH.

J. clin. Endocr. and Metabolism 24, 1195, 1965

HARRIS, G.W.

Function of pituitary stalk.

Bull. Johns Hopkins Hosp. 97, 358, 1955

HAYNES, R.S., S.B. KORITZ, F.G. PERON

The activation of adrenal phosphorylase by the adrenocorticotrophic hormone.

J. biol. Chem. 234, 1421, 1959

HOFF, F.

Klinische Physiologie.

Stuttgart: Thieme 1950

HUIS IN'T VELD, I.G., E. DINGEMANSE

Le metabolisme de la testosterone chez le sujet normal et chez des sujets atteints d'affections endocriniennes.

Semaine Hop. (Paris) 28, 417, 1952

JAYLE, M.F., D. MALASSIS, H. PINAND

Excretion de la dehydroepiandrosterone avant et après administration d'ACTH en pathologie surrénalienne.

Acta endocr. 31, 1, 1959

JUNKMANN, K.

Glucocorticoids, Pharmakology.

Naunyn-Schmiedeberg Arch. exp. Path. Pharmak. 241, 55, 1961

KAISER, E., W. RINDT, K.H. CONRAD

Normalausscheidung von 17-Ketosteroiden im Harn beim Menschen.

Acta endocr. 47, 285, 1964

KAISER, E., G.W. OERTEL, E. KLEIN

Chemische Bestimmung von Steroiden im menschlichen Harn.

Berlin, Göttingen: Springer 1965

KLEINFELDER, H.

Die chromatographische Trennung der 17-Ketosteroide beim Hypogonadismus und beim Normalen.

Endokrinologie 46, 1, 1964

KÜHNAU, J.

Störungen des Vitaminhaushaltes bei Hungernahrung und ihre Auswirkung auf die Bildung von Fermenten, Cofermenten und Hormonen.

Extreme Lebensverhältnisse und ihre Folgen 7, 21, 1959

LANGER, S.H., S. CONELL, J. WENDER

Preparation and properties of trimethylsilyl ethers and related compounds.

J. Org. Chem. 23, 50, 1958

LEHNERT, G., W. MÜCKE, H. VALENTIN

Über eine Methode zur gas-chromatographischen Analyse von 11-Desoxy-17-Ketosteroiden im Harn und ihre Ergebnisse beim Menschen.

Endokrinologie 46, 241, 1964

LEHNERT, G., H. VALENTIN, W. MÜCKE

Zur gas-chromatographischen Analyse von Steroidhormonen im Harn und im Plasma.

Med. Welt 28, 1489, 1964

LEHNERT, G., H. VALENTIN, W. MÜCKE, H. DEUTZMANN

Quantitative Bestimmung von Androsteron, Ätiocholanolon und Dehydroepiandrosteron im Harn mit Hilfe der Gas-Chromatographie.

Ärztl. Lab. 11, 143, 1965

LEHNERT, G., I. MEININGER

Kybernetische Probleme der Arbeitsmedizin.

II. Der adrenale Regelkreis unter körperlicher Belastung.

Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 23, 364, 1967

LIEBERMANN, S., S. TEICH

Metabolic precursors of urinary dehydroisoandrosterone.

J. clin. Endocr. 13, 1140, 1953

LONG, C.N.H., M.A. SAYERS, T.Y. LIANG

Effect of pituitary adrenotrophic hormone on cholesterol and ascorbic acid content of adrenal of rat and guinea pig.

Endocrinology 38, 1, 1946

NETTER, F.H.

Endocrine system and selected metabolic diseases.

New York: The CIBA collection of medical illustrations 1965

OSTLE, B.

Statistics in Research.

Ames Iowa: The Iowa state University Press 1966

PFEIFFER, E.F., K. SCHÖFFLING, J. SCHRÖDER

Über die Beteiligung des Nebennierenmarks an der Steuerung
des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems.

Endokrinologie 36, 29, 1958

POPA, G.T., U. FIELDING

Portal circulation from pituitary to hypothalamic region.

J. Anat. (London) 65, 88, 1930

REICHEL, H.

Spätfolgen extremer Lebensverhältnisse.

Prüfung der Hypophysenfunktion durch Bestimmung der

Corticosteroid-Ausscheidung im Metopiron-Test.

Erlangen: Diss. in Vorbereitung

ROSENCHER, zitiert bei O. GSELL, in:

HOTTINGER, A., O. GSELL, E. UEHLINGER, C. SALZMANN, A. LABHART

Hungerkrankheit, Hungerödem, Hungertuberkulose.

Basel: Benno Schwabe 1948

RUBIN, H.

Zitiert in: Wissenschaftliche Tabellen.

Basel: Documenta Geigy 1960

SCHENK, E.G., G. SCHEID

Extreme Lebensverhältnisse bei Gefangenen und Internierten
und ihre Beurteilung.

Internist 6, 276, 1965

SCHMIDT, M.

Spätfolgen extremer Lebensverhältnisse.

Determinierung der Voralterung in einem integrierenden biologischen Testverfahren.

Erlangen: Diss. 1968

STAIB, W.H.

Steroidbestimmungen in Körperflüssigkeiten.

Dtsch. med. Wschr. 87, 498, 1962

STARKA, L., Z. MATYS

Die Normalausscheidung der individuellen 17-Ketosteroide im Harn.

Endokrinologie 44, 156, 1963

STURM, A.

Grundbegriffe der Inneren Medizin und Neurologie.

Stuttgart: Fischer 1965

TAMM, J.

Zur Pathogenese des Cushing-Syndroms infolge bilateraler Nebennierenrindenhyperplasie.

Dtsch. med. Wschr. 86, 1874, 1961

UEHLINGER, E.

Pathologische Anatomie der Hungerkrankheit und des Hungerödems. In:

HOTTINGER, A., O.GSELL, E.UEHLINGER, C.SALZMANN, A.LABHART
Hungerkrankheit, Hungerödem, Hungertuberkulose.

Basel: Benno Schwabe 1948

UEHLINGER, E.

The adrenal and famine.

CIBA Found. Coll. Endocr. 8, 92, 1955

WEBER, E.

Grundriß der biologischen Statistik.

Stuttgart: Fischer 1967

Nachwort

Dank und Anerkennung sei an dieser Stelle den Förderern meiner Arbeit ausgesprochen.

Herrn Priv.-Doz. Dr.med. G. Lehnert gebührt vor allem Dank dafür, daß er mir das Thema der Arbeit überließ. Seine guten Ratschläge beim Auftreten experimenteller Probleme und seine nützlichen Anregungen bei der Deutung der gewonnenen Untersuchungsergebnisse trugen wesentlich zum Gelingen meiner Dissertation bei.

Herrn Dr.med. D. Szadkowski danke ich für seine stets freundliche Hilfsbereitschaft bei der statistischen Aufarbeitung der Meßergebnisse.

Lebenslauf

Am 11. Dezember 1936 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. Gotthard Schreiber und seiner Ehefrau Elsa, geb. Rothmund, in Freiburg i.Br. geboren.

Vom Herbst 1943 bis Ostern 1948 besuchte ich die St. Hubertus-Schule in Kevelaer im Kreise Geldern. Anschließend war ich bis 1953 Schüler des Progymnasiums in Kevelaer. Ostern 1953 wechselte ich zum Gymnasium des Kreises Geldern in Geldern. Dort erhielt ich am 2. März 1957 das Zeugnis der Reife.

Im Sommer-Semester 1961 begann ich an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen das Studium der Medizin. Im Mai 1963 bestand ich den naturwissenschaftlichen Abschnitt der Ärztlichen Vorprüfung und im Mai 1965 die Ärztliche Vorprüfung vollständig. Die Ärztliche Prüfung habe ich am 6. August 1968 mit der Gesamtnote "gut" bestanden.

Seit dem 15. August 1968 bin ich an der Medizinischen Universitäts-Klinik Erlangen als Medizinalassistent tätig.

Liegfried Schreiber

